

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

- 1 -

Verfahren und Vorrichtung zum Herstellen einer mehrschichtigen, physiologisch verträglichen Darreichungsform

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen einer mehrschichtigen, physiologisch verträglichen Darreichungsform gemäss dem Oberbegriff von Anspruch 1. Derartige Darreichungsformen werden vor allem zur Verabreichung von Arzneimitteln eingesetzt. Sie können aber auch dazu dienen, diätetischen Nährmittel oder auch nur reine Genussmittel aufzunehmen. Die aktive Komponente ist dabei in der Regel in der Kernkomponente enthalten, wobei die Hüllkomponente primär eine Schutzfunktion aufweist. Bei Arzneimitteln wird die Hüllkomponente auch zum Erzielen einer Retardwirkung eingesetzt.

Darreichungsformen der genannten Art treten vor allem als Kapseln aus Stärke, Gelatine oder dergleichen in Erscheinung. Es sind bereits zahlreiche Kapselherstellungsverfahren bekannt, wie z.B. das Rotary-Die-Verfahren für Weichgelatine-kapseln oder das Tauchverfahren für Hartgelatine-kapseln. Bei Hartgelatine-kapseln ist es auch bereits bekannt, die harte Aussenhülle der Kapsel in einem Spritzgiessverfahren herzustellen (EP-A-118 240). Alle bisher bekannten Verfahren haben jedoch den Nachteil, dass es sich dabei um Prozesse handelt, die lediglich in mehreren, teilweise aufwendigen Schritten zur endgültigen Darreichungsform führen. Teilweise entstehen dabei erhebliche Materialabfälle wie z.B. beim Rotary-Die-Verfahren und im übrigen ist der Einsatz der verwendeten Stoffe, bedingt durch die jeweils eingesetzten Verfahren, stark eingeschränkt.

Die GB-A-2 207 355 beschreibt die Herstellung einer ringförmigen Darreichungsform zur kontrollierten Abgabe einer therapeutisch wirksamen Substanz im menschlichen oder tierischen

- 2 -

Körper. Der Ring wird aus einem koextrudierten Materialstrang bestehend aus einem Kernmaterial und einem Hüllmaterial gebildet, wobei die beiden Enden des Materialstranges miteinander verbunden werden. Ersichtlicherweise sind dabei mehrere Arbeitsschritte erforderlich, nämlich Koextrudieren eines endlosen Materialstrangs, Ablängen eines Teilstrangs und Zusammensetzen des Teilstrangs.

Die WO 89/12 442 betrifft eine Darreichungsform für die Behandlung von Fischen. Sie besteht aus einem koextrudierten Hohlkörper aus einem tierischen oder pflanzlichen Material und aus einem vollständig darin eingeschlossenen Wirkstoff. Der Hohlkörper enthält aber auch noch einen Lufteinschluss, damit das Gebilde an der Wasseroberfläche schwimmt und von den Fischen besser angenommen wird. Um die gewünschte Wasserdichtigkeit zu erreichen, muss der koextrudierte Materialstrang zu geschlossenen Kammern in einem weiteren Vorgang umgeformt werden.

Die WO 97/15 293 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von mehrschichtigen, festen Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung. Das Erzeugnis wird zuerst aus einem gemeinsamen Koextrusionswerkzeug zweischichtig extrudiert und dann mit Hilfe von Quetschbalken oder Quetschwalzen zu kapselähnlichen Gebilden abgequetscht. Dabei entstehen ersichtlicherweise Quetschnähte ähnlich wie beim Rotary-Die-Verfahren.

Die US-A-4,352,823 betrifft einen koextrudierten Kaugummi bestehend aus einer relativ weichen Kernmasse und einer trockenen Aussenhülle aus härterem Material. Abgesehen davon, dass das Koextrudat nachträglich zu verpackbaren Körpern geformt werden muss, lässt sich diese technische Lehre nicht auf die Herstellung einer physiologisch verträglichen Darreichungsform übertragen.

Schliesslich ist durch die US-A-5 650 232 ein Verfahren zum

- 3 -

Herstellen von nahtlosen, zweiphasigen Kapseln bekannt geworden. Dabei werden ebenfalls zwei Materialstränge in einer gemeinsamen Düse koextrudiert. Das Extrudat fällt im freien Fall aus der Extrusionsdüse, wobei sich infolge der Grenzflächenspannung Körper bilden, bei denen die Aussenhülle das Kernmaterial völlig umgibt. Diesem Verfahren sind im Hinblick auf die dabei zu berücksichtigenden Materialeigenschaften sehr enge Grenzen gesetzt. Ausserdem besteht keine Kontrolle über die endgültige Aussenkontur der Kapseln.

Es ist daher eine Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren der eingangs genannten Art zu schaffen, das den Arbeitsprozess wesentlich vereinfacht und mit dessen Hilfe ein breiteres Spektrum von Stoffen verarbeitbar ist. Ausserdem sollen dabei nahtlose Körper mit möglichst homogenen Phasen erzeugt werden. Diese Aufgabe wird mit einem Verfahren gelöst, das die Merkmale im Anspruch 1 aufweist.

Das Einspritzen der Kernkomponente und der Hüllkomponente in eine gemeinsame Werkzeugkavität hat den Vorteil, dass es sich um einen Arbeitsprozess handelt, der im Gegensatz zu den erwähnten Koextrusionsverfahren unmittelbar zum fertigen Erzeugnis führt. Die thermoplastische Aufbereitung wenigstens der Hüllkomponente lässt sich vergleichsweise mit einfachen Mitteln realisieren. Mit dem hier vorgestellten Verfahren können Kapseln praktisch in einem einzigen Arbeitsgang hergestellt und gefüllt werden, wobei die harte Aussenhülle keine Naht aufweist wie bei den bekannten Steckkapseln. Die Aussenform der Kapsel ist bezüglich Durchmesser und Länge innerhalb einer grossen Bandbreite beliebig wählbar und es können auch Materialien eingespritzt werden, die sich beispielsweise im Rotary-die-Verfahren nicht verarbeiten lassen. Dadurch kann die immer noch weit verbreitete Gelatine durch ein preiswerteres und einfacher herzustellendes Biopolymer ersetzt werden.

- 4 -

Die Aufbereitung und Verarbeitung von Biopolymeren zu deren Überführung in einen spritzbaren Zustand sind in der EP-A-118 240 und WO 90/14938 am Beispiel von Stärken beschrieben. Diesbezüglich und insbesondere für die Definitionen der Ausdrücke "Schmelzströme" und "plastisch" bzw. "thermoplastisch" soll ausdrücklich auf diese beiden Dokumente verwiesen werden.

Vorzugsweise wird die Kernkomponente in einer ersten Zuführvorrichtung und die Hüllkomponente im thermoplastischen Zustand in einer zweiten Zuführvorrichtung bereitgestellt. Anschliessend werden die beiden Komponenten simultan oder sequentiell derart in die Werkzeugkavität eingespritzt, dass spätestens dort die Kernkomponente vollständig von der Hüllkomponente umgeben wird. Zuletzt wird der eingespritzte Formling abgekühlt und nach dem Öffnen der Werkzeugkavität ausgeworfen. Selbstverständlich kann die Kernkomponente dabei von mehreren Hüllkomponenten umgeben sein. Auch die Kernkomponente selbst könnte in sich in mehrere Phasen aufgeteilt sein.

Die Kernkomponente und die Hüllkomponente können dabei als separate Schmelzströme über einen gemeinsamen Einspritzkopf in die Werkzeugkavität eingespritzt werden. Die vollständige Umhüllung der Kernkomponente findet dabei in der Werkzeugkavität statt. Es ist aber auch denkbar, dass die beiden Komponenten als gemeinsamer Schmelzstrom über einen gemeinsamen Einspritzkopf in die Werkzeugkavität eingespritzt werden. Zu diesem Zweck muss der Schmelzstrom der Hüllkomponente am gemeinsamen Einspritzkopf in regelmässigen Abständen mit Material der Kernkomponente geimpft werden.

Die Kernkomponente wird dabei bereits im Einspritzkopf von der Hüllkomponente umgeben, wobei der gemeinsame Schmelzstrom in die geöffnete Werkzeugkavität eingespritzt wird und die Aussenform durch Schliessen der Schieber erzielt wird.

- 5 -

Alternativ kann die Werkzeugkavität aber auch über eine Einspritzöffnung zuerst vollständig mit der Hüllkomponente gefüllt werden. Sodann wird die Kernkomponente über eine Einspritznadel in die Hüllkomponente bzw. in die Werkzeugkavität eingespritzt, wobei die dabei verdrängte Hüllkomponente über die Einspritzöffnung aus der Werkzeugkavität abfließt. Dabei wäre es denkbar, auch sehr dünnflüssige Substanzen zu verkapseln, die nicht thermoplastisch aufbereitbar sind.

Vorzugsweise wird wenigstens die Hüllkomponente in einem Extruder thermoplastisch aufbereitet, wobei der Einspritzdruck am Extruder erzeugt wird. Derartige Extruder mit Schubschnecken sind beispielsweise aus der Spritzgusstechnik für Kunststoffmaterialien bereits bekannt. Dagegen werden dünnflüssige Kernkomponenten vorteilhaft mittels einer Dosierkolbenpumpe zudosiert. Dabei lassen sich die einzuspritzenden Mengen sehr exakt festlegen.

Die Erfindung betrifft auch eine Vorrichtung zum Herstellen einer mehrschichtigen, physiologisch verträglichen Darreichungsform, welche durch die Merkmale in Anspruch 9 gekennzeichnet ist. Die dabei eingesetzten Werkzeuge sind je nach dem gewählten Verfahren unterschiedlich ausgestattet. Es kann sich um ein Heisskanaleinspritzwerkzeug handeln, wie es in ähnlicher Form schon zum Spritzen von Kunststoffartikeln bekannt ist. Besonderes Augenmerk ist dabei auf die Ausstossvorrichtung zu richten, damit die relativ empfindlichen Formkörper beim Ausstossen nicht beschädigt werden.

Alternativ kann das Werkzeug aber auch mit speziellen Einspritzköpfen, Schiebern und Einspritznadeln versehen sein.

Die mit dem beschriebenen Verfahren erhältliche Darreichungsform kann so beschaffen sein, dass sie oral, rektal oder vaginal vom menschlichen oder tierischen Körper aufgenommen

- 6 -

werden kann. Wie bei konventionellen Darreichungsformen kann die äussere Erscheinung, der Geschmack oder die Oberflächenbeschaffenheit durch entsprechende Hilfsstoffe beeinflusst werden. Die Kernkomponente und die Hüllkomponente sind vorzugsweise in physiologischer Umgebung vollständig absorbierbar.

Die Kernkomponente kann in pastöser oder flüssiger Form oder als Kolloidsystem vorliegen. Denkbar sind dabei insbesondere Dispersionen, Suspensionen, Emulsionen und feste oder flüssige Schäume. Ausserdem enthält vorzugsweise die Kernkomponente wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff oder eine andere biologisch wirksame Substanz. Es ist aber auch denkbar, dass die Hüllkomponente ebenfalls einen Wirkstoff aufweist der gegebenenfalls zusammen mit dem Wirkstoff der Kernkomponente in eine Wechselwirkung tritt.

Weitere Vorteile ergeben sich, wenn die Hüllkomponente ein Retardmittel für die verzögerte Wirkstofffreisetzung im Magen-Darmtrakt in gelöster Form enthält. Dabei fällt das bisher übliche nachträgliche Beschichten der fertigen Kapseln ganz weg.

Die Hüllkomponente besteht grundsätzlich aus physiologisch verträglichen Stoffen, bevorzugt aus einem synthetischen Polymer oder Biopolymer, insbesondere

- Polysaccharide aus der Gruppe der Polyglucosane wie z.B. native Stärken und native Cellulose; Polysaccharide aus der Gruppe der Polygalactomannane wie z.B. nativer Guar- oder Tara-gum, Polysaccharide aus der Gruppe der Glucomannane, weiterhin Polysaccharide wie Pectine, Alginsäure, Alginate, Chitin, Chitosan, Gummi-arabicum
- Oligosaccharide aus der Gruppe der modifizierten bereits genannten Polysaccharide insbesondere thermisch, enzymatisch, säurehydrolytisch, oxidativ oder mechanisch depoly-

- 7 -

- merisierte Stärken oder Cellulose, Quellstärken usw.
- Oligo- und Polysaccaridderivate wie z.B. Ester, Ether und Acetate der bereits genannten Substanzen
 - Proteine wie Albumin, Casein, Glutin, Zeins
 - Proteinderivate wie Amide, Ester und Schiff'sche Basen
 - natürliche Ester wie Schellack
 - Polyester wie Succinsäure-, Milchsäure-, Buttersäure-, Fettsäureester von Alkanolen, Polylactome
 - Polyterpene, wie Polyisoprene
- in Kombination mit Weichmachern wie Wasser, Alkohol, Säuren, Estern und Ethern.

Je nach Anwendungszweck lassen sich diese Stoffe relativ leicht thermoplastisch aufbereiten bzw. verarbeiten.

Ausführungsbeispiele der Erfindung sind in den Zeichnung dargestellt und werden nachstehend genauer beschrieben. Es zeigen:

Figur 1 Die schematische Darstellung eines Spritzgusswerkzeugs mit zwei Extrudern,

Figur 2 ein Querschnitt durch eine typische Darreichungsform,

Figur 3 ein Querschnitt durch ein alternatives Spritzgusswerkzeug in einer ersten Betriebsphase,

Figur 4 das Spritzgusswerkzeug gemäss Figur 3 in einer zweiten Betriebsphase, und

Figur 5 ein weiteres Ausführungsbeispiel eines Spritzgusswerkzeuges zum separaten Einspritzen der Kernkomponente.

Figur 1 zeigt stark vereinfacht ein Spritzgusswerkzeug 6

- 8 -

bestehen aus einem Werkzeugblock 13 und einer Einspritzplatte 8, die zusammen eine Werkzeugkavität 7 bilden. Einspritzplatte und Werkzeugblock können durch hier nicht näher dargestellte Mittel zum Öffnen der Werkzeugkavität 7 auseinandergefahren werden. Das Ausstossen des fertigen Formlings erfolgt über einen Ausstosser 9.

An der Einspritzplatte 8 liegt ein Düsenkopf 10 an, der über einen äusseren Einspritzkanal 11 und über einen inneren Einspritzkanal 12 verfügt. Die Einspritzkanäle sind je mit einem ersten Extruder 4 für die Hüllkomponente 3 und mit einem zweiten Extruder 5 für die Kernkomponente 2 verbunden.

Die beiden Komponenten werden in den Extrudern thermoplastisch aufbereitet und über den Düsenkopf 10 in separaten Schmelzströmen sequentiell in die Werkzeugkavität 7 eingespritzt. Dabei wird vorzugsweise zuerst eine dosierte Menge der Hüllkomponente 3 und anschliessend eine dosierte Menge Kernkomponente 2 unter einem bestimmten Einspritzdruck eingespritzt. Der Einspritzkopf ist stark vereinfacht dargestellt. In Wirklichkeit haben die relativ zueinander verschiebbaren Bauteile des Kopfs eine Ventilsfunktion, wobei im Zentrum auch noch eine Ventilnadel vorgesehen ist. Ein derartiger Mehrkanal-Einspritzkopf ist beispielsweise in der EP-A-647 514 beschrieben. Selbstverständlich können je nach Konstruktion mehrere Hüllkomponenten übereinander gespritzt werden. Durch die richtige Wahl der relativen Viskosität, der Temperatur und der Fliessgeschwindigkeit der beiden Komponenten, sowie durch eine sehr genaue Abstimmung der Dosiervolumina, wird einerseits eine vollständige Umhüllung der Kernkomponente in der Werkzeugkavität erreicht und andererseits eine Vermischung der beiden Komponenten vor dem Erstarren verhindert. Es hat sich auch als besonders vorteilhaft erwiesen, nach dem Einspritzen der Kernkomponente in die Hüllkomponente nochmals eine geringe Menge Hüllkomponente nachzuspritzen, um auch im Bereich der Einspritzöffnung eine vollständige Umhüllung zu

- 9 -

gewährleisten. Nach dem Abkühlen des Formlings wird das Werkzeug geöffnet und die in Figur 2 dargestellte Kapsel 1 mit Hilfe des Ausstossers 9 aus der Werkzeugkavität ausgeworfen. Selbstverständlich ist dabei jedes Werkzeug mit mehreren Kavitäten versehen und die Öffnungs- und Schliessvorgänge erfolgen automatisch, so dass eine rationelle Arbeitsweise möglich ist.

Die Trennebene der Werkzeuge wird so gewählt, dass der Formling beim Öffnen nicht herausgezogen wird, sondern im Werkzeugblock 13 verbleibt. Selbstverständlich ist dabei auch die Aussenkontur zu berücksichtigen, wobei alle gängigen Kapselformen wie Oblongs, Kugeln, Ampullen oder auch Sonderformen spritzbar sind.

Beim Ausführungsbeispiel gemäss den Figuren 3 und 4 werden die beiden Komponenten in einem gemeinsamen Schmelzstrom in die Werkzeugkavität eingespritzt. An Stelle der normalen Einspritzplatte tritt eine Schieberplatte 14 mit wenigstens zwei Schiebern 15, 15', die in Pfeilrichtung a in einer Schieberführung 16 verschiebbar sind. Die geschlossenen Schieber bilden ebenfalls einen Teil der Begrenzungsfläche 17 der Werkzeugkavität, sowie eine Rückflussöffnung 23. Im geöffneten Zustand gemäss Figur 4 bilden die Schieber 15, 15' eine Einspritzöffnung, deren Querschnitt etwa dem grössten Querschnitt der Werkzeugkavität entspricht.

An der Schieberplatte 14 liegt ein Haupteinspritzkanal 18 an, der mit einem hier nicht mehr dargestellten Extruder für die Hüllkomponente 3 verbunden ist. Seitlich ist der Haupteinspritzkanal 18 mit einem Seiteneinspritzkanal 19 versehen, der mit einem weiteren Extruder für die Kernkomponente 2 verbunden ist. Der Seiteneinspritzkanal verfügt über eine in Pfeilrichtung b verschiebbare Nadel 20, deren Spitze in den Haupteinspritzkanal 18 eingeführt werden kann.

- 10 -

Im Betriebszustand gemäss Figur 3 sind die Schieber 15, 15' bis zum Erkalten des bereits in die Kavität eingespritzten Formlings geschlossen. Gleichzeitig wird bereits am Haupteinspritzkanal 18 mit vorgeschobener Einspritznadel 20 eine bestimmte Menge der Kernkomponente 2 in die Hüllkomponente 3 eingespritzt. Dabei bildet sich eine Blase 21, die vollständig von der Hüllkomponente umgeben ist.

Nach dem Auswerfen des fertigen Formlings aus der Werkzeugkavität werden die beiden Schieber 15, 15' geöffnet und die beiden Komponenten werden als gemeinsamer Schmelzstrom in die Werkzeugkavität eingepresst. Aufgrund der so entstehenden Eintrittsöffnung muss der gemeinsame Schmelzstrom dabei keine Engstelle passieren, so dass die Blase 21 ihre Form beibehält. Zum Einspritzen des Schmelzstroms wird die Nadel 20 aus dem Haupteinspritzkanal 18 zurückgezogen.

Die endgültige Form der Kapsel wird anschliessend durch das Zusammenführen der beiden Schieber 15, 15' definiert, wobei verdrängtes Material der Hüllkomponente 3 durch die Rückflussöffnung 23 zurückströmen kann. Über den Seiteneinspritzkanal 19 könnte auch eine sehr dünnflüssige Komponente eingespritzt werden, die sich nicht in einem Extruder aufbereiten lässt. In einem derartigen Fall tritt anstelle des Extruders vorteilhaft eine Dosierkolbenpumpe.

Beim Ausführungsbeispiel gemäss Figur 5 ist eine normale Einspritzplatte vorgesehen, die mit einem Haupteinspritzkanal 18 verbunden ist. Über diesen Kanal wird die Hüllkomponente in die Kavität eingespritzt. Die Einspritzung der Kernkomponente erfolgt seitlich mit einer Nadel 25 direkt in die Kavität bzw. in die Hüllkomponente. Die Nadel 25 ist zu diesem Zweck ebenfalls in Pfeilrichtung c verschiebbar. Die Kernkomponente 2 wird mittels einer Dosierkolbenpumpe 24 zudosiert.

- 11 -

Im Betrieb wird bei geschlossenem Werkzeug zunächst die Werkzeugkavität 7 über den Haupteinspritzkanal 18 vollständig mit der Hüllkomponente 3 gefüllt. In einem nächsten Schritt wird über die vorgeschobene Einspritznadel 25 die Kernkomponente eingespritzt, wobei ein Teil der Hüllkomponente verdrängt wird und über die Rückflussöffnung 23 zurückfliesst. Zum Abkühlen des Formlings wird die Nadel 25 zurückgezogen. Ersichtlicherweise muss der Einspritzdruck für die Kernkomponente 2 grösser sein als der am Hauptkanal 18 anliegende Druck. Die Erfindung wird nachstehend anhand von verschiedenen Ausführungsbeispielen weiter dokumentiert.

Beispiele:**Beispiel 1**

6,5 kg/h native Kartoffelstärke (st) mit einem Wassergehalt von 6 % werden mit 3,5 kg/h Glycerol (gly) 98 bis 101 % (vgl. Deutsches Arzneimittelbuch) der ersten der beiden Extruder der Gesamtanlage zugeführt. Der zweite Extruder wird mit 20 kg/h Polyethylenglycol (PEG) 6000 (Macrogol 6000 DAB) UNITED STATES PHARMACOPIA (USP) mit 0,2 kg/h Hydrocortisonacetat (USP) beschickt. Die Schmelze des ersten Extruders wird bei 150°C und die des zweiten Extruders bei 65°C gespritzt. Der Einspritzdruck beträgt in beiden Extrudern 50 bar. 3000 Darreichungsformen pro Stunde werden mit einem 16 Kavitäten enthaltenen Spritzgusswerkzeug erhalten.

Zur Durchführung von in Vitro-Untersuchungen werden die oval geformten Darreichungsformen in 0,1 N Salzsäure bei 36°C gelöst. 90 % des Materials der Darreichungsform sind in 30 Minuten gelöst (Lösedauer).

In den nachfolgenden Beispielen wurden die oben genannten Inhaltsstoffe und Parameter variiert:

- 12 -

Beispiel 2 bis 4:

Beispiel	Extruder 1 Komponenten T [°C]	Extruder 2 Komponenten T [°C]	Lösedauer für > 90%
2	6kg st + 3 kg gly 160	18kg PEG + 0.05 kg von (1) 40	60 min
3	5kg von (2) + 2kg von (3) 130	20kg von (4) + 2kg von (5) 100	60 min
4	6kg von (6) + 1kg gly 180	10kg von (7) + 3kg von (8) 100	60 min

(1) Nifedipin nicht mikronisiert (USP); (2) Guar Gum; (3) 25 Gewichtsteile von Mono-, Di-, Triethyl Estern der Zitronensäure + 1 Gewichtsteil Pfefferminzöl + 4 Gewichtsteile Pfefferminzaroma; (4) Acetaminophen (USP); (5) 1 Gewichtsteil N-Methyl-2-Pyrrolidon (Pharmasolve USP) + 1 Gewichtsteil Crospovidon (USP); (6) Gelatine; (7) Silikonöl; (8) Ny-statin.

Beispiele 5 - 6:

In den folgenden Beispielen wurden zwei Schutzhüllen appliziert und die Wirksubstanz wurde dem dritten Extruder beigegeben:

Bsp.	Extruder 1 Komponenten T [°C]	Extruder 2 Komponenten T [°C]	Extruder 3 Komponenten T [°C]
5	6kg st + 3 kg gly 150	0.5kg von (3) + 0.5kg von (4) 60	15kg von (1) + 10kg von (2) 15
6	5kg von (5) + 1kg von (6) 130	3kg von (4) -10	20kg von (7) + 5kg von (8) 15

(1) 1 Gewichtsteil Cyclosporin A; (2) 1 Gewichtsteil Ethanol 96 % Ph.Eur. + 1 Gewichtsteil Propylenglycol (USP) + 10 Gewichtsteile Solutol Ph.Eur.; (3) Bienenwachs; (4) hydriertes Soyabohnenöl; (5) Hydroxypropylmethylzellulose; (6) 5 Gewichtsteile Propylenglycol (USP) + 10 Gewichtsteile Siliciumdioxid (USP) + 2 Gewichtsteile Eisenoxid NF + 2 Gewichtsteile Titaniumdioxide (USP); (7) 30 Gewichtsteile Kalziumascorbat + 1.7 Gewichtsteile Thiamin Hydrochlorid + 2 Gewichtsteile Riboflavin + 1.7 Gewichtsteile Pyridoxin Hydrochlorid + 15 Gewichtsteile Niacin + 8 Gewichtsteile Kalzium Pantothenate + 0.2 Gewichtsteile Biotin + 0.4 Gewichtsteile Folsäure + 15 Gewichtsteile DL- α -Tocopherolacetat + 15 Gewichtsteile β -Karotin 30 % susp. + 60 Gewichtsteile Magnesiumcarbonat + 60 Gewichtsteile Kalziumcarbonat + 10 Gewichtsteile Eisenfumarat; (8) 131 Gewichtsteile Soyabohnenöl + 35 Gewichtsteile hydriertes Soyabohnenöl + 7,5 Gewichtsteile Lecitin der Soyabohne + 7.5 Gewichtsteile Bienenwachs.

- 13 -

Im Vergleich zur direkten Einnahme der Wirksubstanzen (vgl. 1 bis 8) konnte durch die Darreichungsform mit zwei Hüllschichten eine verzögerte Freisetzung und Lösung der Wirksubstanzen (Retardwirkung) erreicht werden.

- 14 -

Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen einer mehrschichtigen, physiologisch verträglichen Darreichungsform, insbesondere einer Kapsel, bei dem wenigstens eine Kernkomponente von wenigstens einer Hüllkomponente vollständig umhüllt wird, gekennzeichnet durch Einspritzen der Kernkomponente (2) und der Hüllkomponente (3) in eine gemeinsame Werkzeugkavität (7), wobei wenigstens die Hüllkomponente thermoplastisch aufbereitet ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
 - dass die Kernkomponente in einer ersten Zuführvorrichtung (4) bereitgestellt wird,
 - dass die Hüllkomponente in thermoplastischem Zustand in einer zweiten Zuführvorrichtung (5) bereitgestellt wird,
 - dass die Kernkomponente und die Hüllkomponente simultan oder sequentiell derart in die Werkzeugkavität eingespritzt werden, dass spätestens dort die Kernkomponente vollständig von der Hüllkomponente umgeben wird,
 - und das der eingespritzte Formling (1) abgekühlt und nach dem Öffnen der Werkzeugkavität (7) ausgeworfen wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Kernkomponente und die Hüllkomponente als separate Schmelzströme über einen gemeinsamen Einspritzkopf (10) in die Werkzeugkavität (7) eingespritzt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Kernkomponente und die Hüllkomponente als gemeinsamer Schmelzstrom über einen gemeinsamen Einspritzkopf in die Werkzeugkavität eingespritzt werden.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Kernkomponente bereits im Einspritzkopf von der Hüllkomponente umgeben wird, wobei der gemeinsame Schmelzstrom in die geöffnete Werkzeugkavität eingespritzt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Werkzeugkavität über eine Einspritzöffnung zuerst vollständig mit der Hüllkomponente gefüllt wird und dass sodann die Kernkomponente über eine Einspritznadel in die Hüllkomponente eingespritzt wird, wobei die dabei verdrängte Hüllkomponente über die Einspritzöffnung aus der Werkzeugkavität abfließt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens die Hüllkomponente in einem Extruder thermoplastisch aufbereitet wird und dass der Einspritzdruck am Extruder erzeugt wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Kernkomponente mittels einer Dosierkolbenpumpe zudosiert wird.
9. Vorrichtung zum Herstellen einer mehrschichtigen, physiologisch verträglichen Darreichungsform, insbesondere einer Kapsel, mit wenigstens einer Kernkomponente, die von wenigstens einer Hüllkomponente vollständig umhüllt ist, insbesondere zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 8, gekennzeichnet durch
 - eine erste Zuführvorrichtung (4) für die Hüllkomponente,
 - eine zweite Zuführvorrichtung für die Kernkomponente,
 - ein Werkzeug (6) mit wenigstens einer gemeinsamen Werkzeugkavität (7) zur Aufnahme beider Komponenten,
 - eine Werkzeugbetätigung zum Öffnen und Schliessen des Werkzeuges, und

- 16 -

- eine Auswurfvorrichtung (9) zum Auswerfen der fertigen Formlinge aus der Werkzeugkavität.
- 10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens die erste Zuführvorrichtung ein Extruder ist.
- 11. Vorrichtung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Zuführvorrichtung eine Dosierkolbenpumpe für das Zudosieren der Kernkomponente in die Werkzeugkavität oder in den Zufuhrkanal der ersten Zuführvorrichtung ist.
- 12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Werkzeug eine Schieberplatte mit wenigstens zwei Schiebern (15, 15') aufweist, welche in geschlossenem Zustand einen Teil der Werkzeugkavität bilden und welche in offenem Zustand eine Einspritzöffnung bilden, deren Querschnitt etwa dem grössten Querschnitt der Werkzeugkavität entspricht.
- 13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Werkzeug eine in die Werkzeugkavität einschiebbare Einspritznadel (25) zum Einspritzen der Kernkomponente aufweist.
- 14. Darreichungsform, bestehend aus mehreren Schichten aus physiologisch vertäglichen Stoffen, insbesondere Kapsel, bei der wenigstens eine Kernkomponente von wenigstens einer Hüllkomponente vollständig umhüllt ist, erhältlich durch das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8.
- 15. Darreichungsform nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Kernkomponente in pastöser oder flüssiger Form oder als Kolloidsystem vorliegt und vorzugsweise einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält.

- 17 -

16. Darreichungsform nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Hüllkomponente ein Retardmittel für die verzögerte Wirkstofffreisetzung im Magen- oder Darmtrakt in gelöster Form enthält.
17. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Hüllkomponente aus einem thermoplastisch aufbereitbaren Biopolymer besteht, insbesondere aus Oligo- und Polysacchariden oder deren Derivate, Proteine oder deren Derivate, natürliche Ester oder polymerische Ester, Polyterpene.

1/3

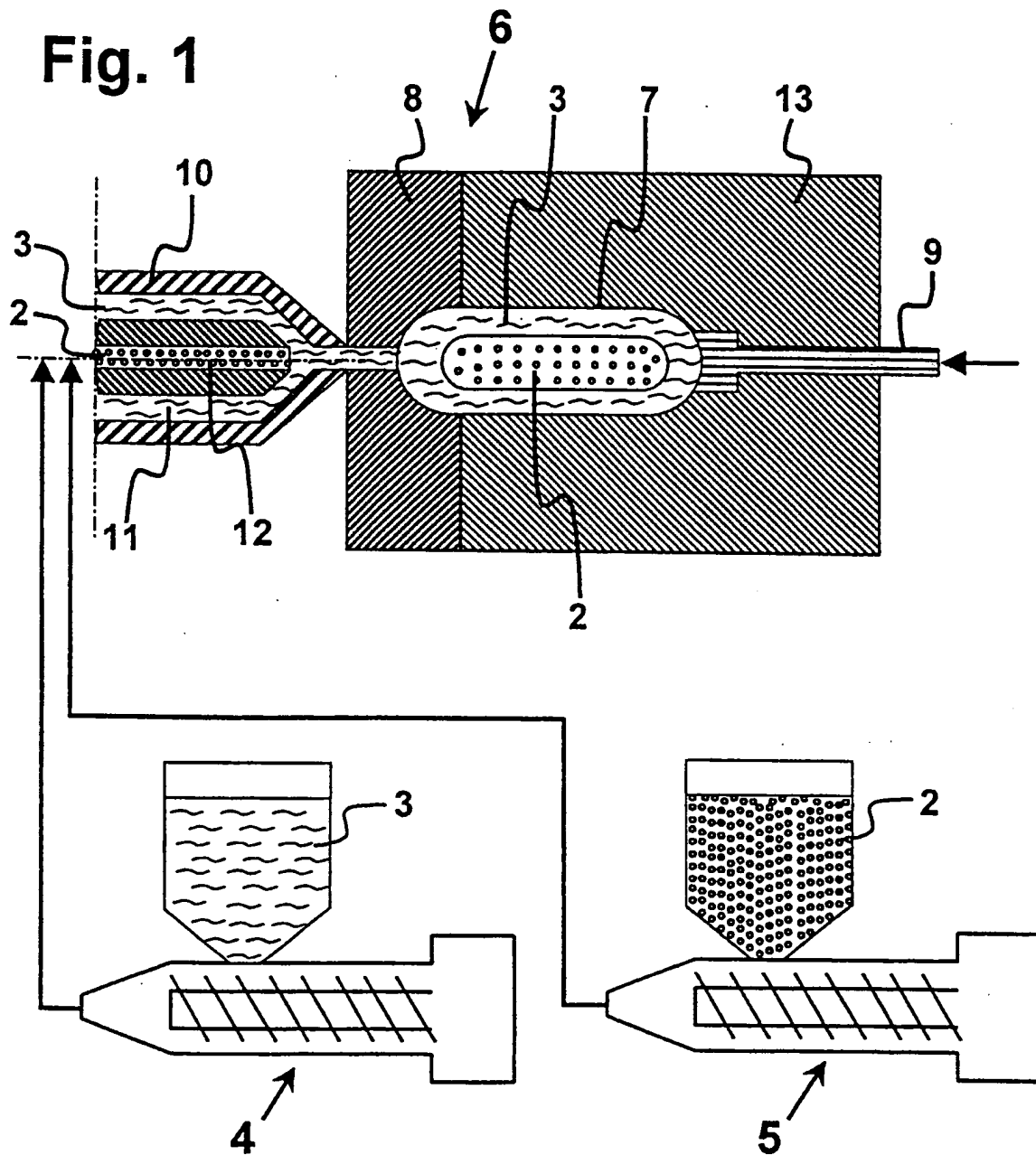
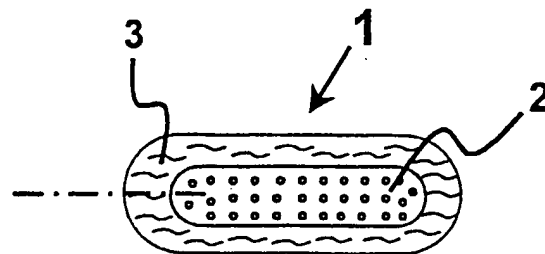
Fig. 1**Fig. 2**

Fig. 3

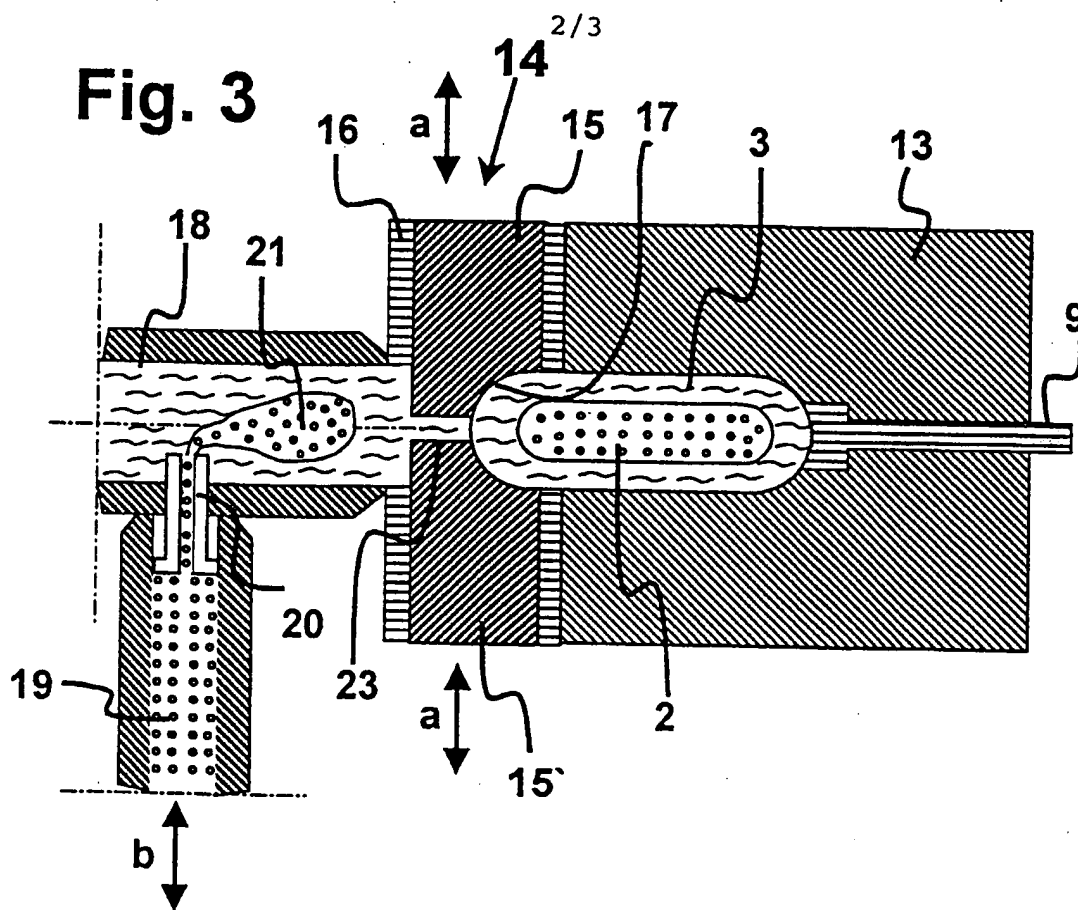


Fig. 4

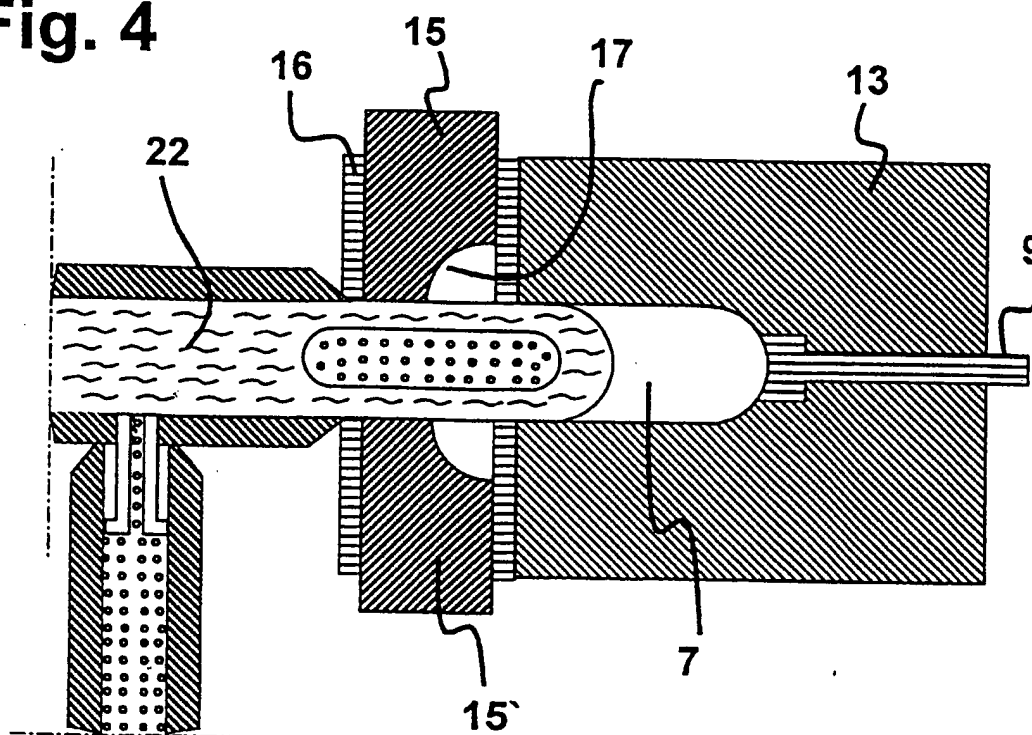
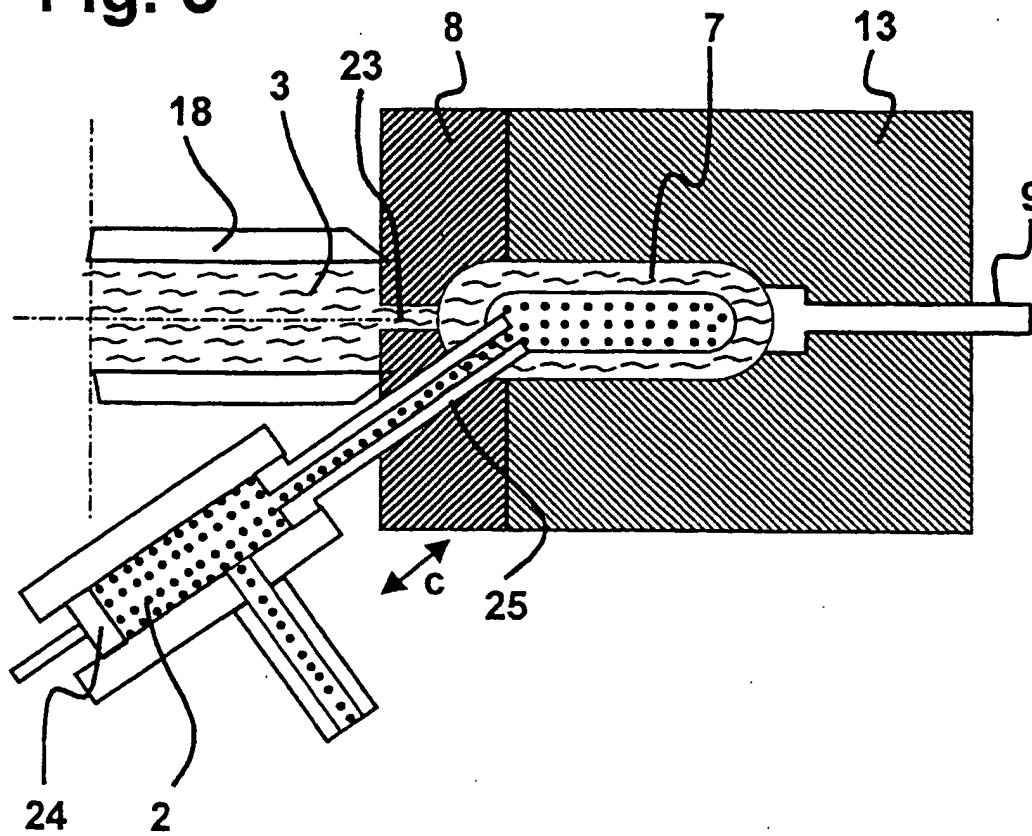


Fig. 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 98/00294

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/20 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K B29C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 15293 A (BASF AG ;BREITENBACH JOERG (DE); HAERTL AXEL PAUL (DE); HOFMANN JU) 1 May 1997 see page 12, line 5 - line 17 see page 14 - page 15; example 1 ---	1,2,4,5, 7,14,16, 17
X	US 4 352 823 A (CHERUKURI SUBRAMAN R ET AL) 5 October 1982 see column 13 - column 15; example 1 ---	14,15
X	WO 89 12442 A (APOTHEKERNES LAB) 28 December 1989 see page 4, line 20 - line 34 see page 5, line 28 - line 33 see page 9, line 7 - line 10 see page 9, line 23 - page 10, line 17 --- -/--	14-17



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 October 1998

Date of mailing of the international search report

05/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. onal Application No

PCT/CH 98/00294

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 755 763 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 29 January 1997 see figures 5-8 ---	9,10,12, 13
X	EP 0 198 493 A (STANKIEWICZ ALOIS DR GMBH) 22 October 1986 see figure 1 ---	9,10,12, 13
X	FR 2 125 300 A (MOHRBACH ERNST) 29 September 1972 see figure 1 ---	9,10,12, 13
X	GB 2 178 996 A (CANON KK) 25 February 1987 see figures 7,8 ---	9,10,13
X	WO 96 40083 A (SCHERER CORP R P ;SUNDARARAJAN MANI R (US); YOUNGBLOOD ELIZABETH () 19 December 1996 see page 2, line 9 - page 3, line 15 ---	14-17
X	WO 93 13761 A (ALFATEC PHARMA GMBH) 22 July 1993 see page 13 - page 14; example 1 see figure 1 ---	14-17
X	NETSTAL NEWS, vol. 31, April 1997, XP002081709 www.netstal.com see page 2 - page 3 -----	9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 98/00294

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9715293 A	01-05-1997	DE 19539361 A AU 7491296 A CZ 9801242 A EP 0857062 A NO 981793 A	24-04-1997 15-05-1997 15-07-1998 12-08-1998 22-04-1998
US 4352823 A	05-10-1982	CA 1176497 A DE 3213591 A FR 2511227 A GB 2096447 A,B JP 2011223 B JP 57181647 A ZA 8202481 A	23-10-1984 11-11-1982 18-02-1983 20-10-1982 13-03-1990 09-11-1982 23-02-1983
WO 8912442 A	28-12-1989	AU 620113 B AU 3774889 A CA 1338662 A DE 68909409 D DE 68909409 T DK 285690 A EP 0412125 A IE 61999 B JP 7000548 B JP 3502198 T NO 179778 B SU 1812941 A US 5169634 A	13-02-1992 12-01-1990 22-10-1996 28-10-1993 28-04-1994 30-11-1990 13-02-1991 14-12-1994 11-01-1995 23-05-1991 09-09-1996 30-04-1993 08-12-1992
EP 0755763 A	29-01-1997	JP 7266357 A WO 9526262 A	17-10-1995 05-10-1995
EP 0198493 A	22-10-1986	DE 3513863 A JP 61241798 A	23-10-1986 28-10-1986
FR 2125300 A	29-09-1972	DE 2106546 A	17-08-1972
GB 2178996 A	25-02-1987	JP 1681665 C JP 3045690 B JP 62011621 A US 4752199 A	31-07-1992 11-07-1991 20-01-1987 21-06-1988

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 98/00294

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9640083 A	19-12-1996	AU 6154696 A	30-12-1996
		CA 2222120 A	19-12-1996
		CN 1186429 A	01-07-1998
		CZ 9703818 A	13-05-1998
		EP 0837675 A	29-04-1998
		PL 323790 A	27-04-1998
WO 9313761 A	22-07-1993	DE 4201178 A	22-07-1993
		AT 132036 T	15-01-1996
		AU 670771 B	01-08-1996
		AU 3254693 A	03-08-1993
		CA 2128243 A	22-07-1993
		DE 59301262 D	08-02-1996
		DK 623018 T	04-03-1996
		EP 0623018 A	09-11-1994
		ES 2083846 T	16-04-1996
		GR 3019424 T	30-06-1996
		JP 7502912 T	30-03-1995
		US 5254294 A	19-10-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Jnales Aktenzeichen

PCT/CH 98/00294

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/20 A61K9/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K B29C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 15293 A (BASF AG ;BREITENBACH JOERG (DE); HAERTL AXEL PAUL (DE); HOFMANN JU) 1. Mai 1997 siehe Seite 12, Zeile 5 - Zeile 17 siehe Seite 14.- Seite 15; Beispiel 1 ---	1,2,4,5, 7,14,16, 17
X	US 4 352 823 A (CHERUKURI SUBRAMAN R ET AL) 5. Oktober 1982 siehe Spalte 13 - Spalte 15; Beispiel 1 ---	14,15
X	WO 89 12442 A (APOTHEKERNES LAB) 28. Dezember 1989 siehe Seite 4, Zeile 20 - Zeile 34 siehe Seite 5, Zeile 28 - Zeile 33 siehe Seite 9, Zeile 7 - Zeile 10 siehe Seite 9, Zeile 23 - Seite 10, Zeile 17 ---	14-17

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Oktober 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/11/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 98/00294

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 755 763 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 29. Januar 1997 siehe Abbildungen 5-8 ----	9,10,12, 13
X	EP 0 198 493 A (STANKIEWICZ ALOIS DR GMBH) 22. Oktober 1986 siehe Abbildung 1 ----	9,10,12, 13
X	FR 2 125 300 A (MOHRBACH ERNST) 29. September 1972 siehe Abbildung 1 ----	9,10,12, 13
X	GB 2 178 996 A (CANON KK) 25. Februar 1987 siehe Abbildungen 7,8 ----	9,10,13
X	WO 96 40083 A (SCHERER CORP R P ;SUNDARARAJAN MANI R (US); YOUNGBLOOD ELIZABETH () 19. Dezember 1996 siehe Seite 2, Zeile 9 - Seite 3, Zeile 15 ----	14-17
X	WO 93 13761 A (ALFATEC PHARMA GMBH) 22. Juli 1993 siehe Seite 13 - Seite 14; Beispiel 1 siehe Abbildung 1 ----	14-17
X	NETSTAL NEWS, Bd. 31, April 1997, XP002081709 www.netstal.com siehe Seite 2 - Seite 3 -----	9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 98/00294

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9715293 A	01-05-1997	DE 19539361 A AU 7491296 A CZ 9801242 A EP 0857062 A NO 981793 A	24-04-1997 15-05-1997 15-07-1998 12-08-1998 22-04-1998
US 4352823 A	05-10-1982	CA 1176497 A DE 3213591 A FR 2511227 A GB 2096447 A,B JP 2011223 B JP 57181647 A ZA 8202481 A	23-10-1984 11-11-1982 18-02-1983 20-10-1982 13-03-1990 09-11-1982 23-02-1983
WO 8912442 A	28-12-1989	AU 620113 B AU 3774889 A CA 1338662 A DE 68909409 D DE 68909409 T DK 285690 A EP 0412125 A IE 61999 B JP 7000548 B JP 3502198 T NO 179778 B SU 1812941 A US 5169634 A	13-02-1992 12-01-1990 22-10-1996 28-10-1993 28-04-1994 30-11-1990 13-02-1991 14-12-1994 11-01-1995 23-05-1991 09-09-1996 30-04-1993 08-12-1992
EP 0755763 A	29-01-1997	JP 7266357 A WO 9526262 A	17-10-1995 05-10-1995
EP 0198493 A	22-10-1986	DE 3513863 A JP 61241798 A	23-10-1986 28-10-1986
FR 2125300 A	29-09-1972	DE 2106546 A	17-08-1972
GB 2178996 A	25-02-1987	JP 1681665 C JP 3045690 B JP 62011621 A US 4752199 A	31-07-1992 11-07-1991 20-01-1987 21-06-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter. Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 98/00294

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9640083 A	19-12-1996	AU 6154696 A	30-12-1996
		CA 2222120 A	19-12-1996
		CN 1186429 A	01-07-1998
		CZ 9703818 A	13-05-1998
		EP 0837675 A	29-04-1998
		PL 323790 A	27-04-1998
WO 9313761 A	22-07-1993	DE 4201178 A	22-07-1993
		AT 132036 T	15-01-1996
		AU 670771 B	01-08-1996
		AU 3254693 A	03-08-1993
		CA 2128243 A	22-07-1993
		DE 59301262 D	08-02-1996
		DK 623018 T	04-03-1996
		EP 0623018 A	09-11-1994
		ES 2083846 T	16-04-1996
		GR 3019424 T	30-06-1996
		JP 7502912 T	30-03-1995
		US 5254294 A	19-10-1993